

LUÍS OTÁVIO SARIAN¹SOPHIE FRANÇOIS MAURICETTE DERCHAIN²JOANA FROES BRAGANÇA BASTOS³

Métodos diagnósticos para o rastreamento do câncer de colo

Diagnostic methods for cervical cancer screening

Editorial

Introdução

Embora essa não seja a realidade para a maioria das neoplasias que ocorrem em humanos, a incidência e a mortalidade por câncer do colo (CC) podem ser controladas por meio de rastreamento. O que particulariza o CC em relação às demais neoplasias é o fato de que esse câncer se desenvolve a partir de lesões pré-invasoras bem definidas, de comportamento conhecido, e de evolução lenta, as chamadas “neoplasias intraepiteliais cervicais” (NIC). As NIC, além da história natural protraída, ocorrem em região anatômica de fácil acesso, favorecendo o diagnóstico. E os avanços médicos ocorridos a partir da última metade do século 20 permitiram, com mutilações mínimas e de pequena repercussão clínica, tratar as NIC com probabilidade de cura de mais de 90%¹.

Nos locais em que ocorre com sucesso, o rastreamento para CC é realizado com uso da colpocitologia oncológica (CO). Algumas regiões e países obtiveram reduções de até 70% da incidência de CC, com equivalente redução da mortalidade^{2,3}. Contudo, os benefícios do rastreamento por meio da CO não foram obtidos de forma homogênea em todo o mundo: ainda hoje, a cada ano, meio milhão de mulheres são vítimas do CC e metade delas morre da doença³. Os dados são claros: o rastreamento por meio da CO só foi efetivamente introduzido em regiões bem respaldadas economicamente, fracassando, por outro lado, nos locais mais pobres. Não por acaso, 78% dos novos casos de CC ocorrem no chamado “mundo em desenvolvimento”¹.

Essas dificuldades levaram muitos pesquisadores a buscar técnicas alternativas, ou eventualmente suplementares à própria CO, para o rastreamento do CC. Para entender a aplicação dessas novas modalidades de rastreamento, suas vantagens e desvantagens, é preciso também conhecer em profundidade as virtudes e defeitos da CO, conforme as circunstâncias econômicas, clínicas e epidemiológicas em que o exame é aplicado. A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO) publica nesta edição um interessante estudo de Katz et al.⁴ intitulado “Concordância entre a citologia, a colposcopia e a histopatologia cervical”, que é um dos esforços científicos para a avaliação da CO como exame de rastreamento em certas populações brasileiras. À luz desse e de outros estudos, procuraremos abordar as alternativas atualmente disponíveis para o rastreamento da CC que são mais adequadas para cada circunstância.

Correspondência:

Luís Otávio Zanatta Sarian

Departamento de Tocoginecologia, da Faculdade de Ciências Médicas,
da Universidade Estadual de Campinas
CEP 13083-970 – Campinas (SP), Brasil

E-mail: sarian@terra.com.br

Recebido

8/8/10

Aceito com modificações

30/8/10

Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

¹ Professor Associado do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.² Professora Associada do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.³ Professora Assistente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

São bem conhecidas as razões para o insucesso dos programas de rastreamento baseados na CO em países menos favorecidos economicamente. Em primeiro lugar, embora a CO seja *per se* de baixo custo, sua aplicação não o é. Enquanto os custos das lâminas, corantes e outros insumos usados na coleta e no processamento das CO são módicos, os gastos na instalação e manutenção de uma rede de coleta capacitada a realizar exames ginecológicos e de laboratórios habilitados para avaliar as lâminas – contando com citotécnicos e médicos especializados – são muito elevados. Aproximadamente 99% dos custos econômicos do rastreamento pela CO são decorrentes da infraestrutura de coleta, avaliação (leitura) e distribuição dos resultados, e não dos insumos usados no exame em si⁵. Os planejadores em saúde também devem ter em mente outras importantes dificuldades técnicas relacionadas à CO: o exame é de natureza visual, o que implica certa subjetividade na avaliação, dependendo da interpretação morfológica das alterações celulares. Podem também ocorrer falhas potencialmente graves a cada etapa na logística de coleta e processamento da CO: fixação inadequada, demora na entrega das lâminas ao laboratório, coloração incorreta. Mesmo nos bons serviços, essas falhas ocorrem costumeiramente⁶.

Outro desafio é a baixa sensibilidade do exame. Em programas de rastreamento, a sensibilidade e a especificidade são dois parâmetros importantes na escolha do exame. No caso da CO, embora a sensibilidade varie entre 18 e 76%^{7,8}, sua escolha como método de rastreamento em muito se deve à sua elevada especificidade^{7,8}. Mesmo que a sensibilidade da CO seja relativamente baixa, a longa duração da fase pré-invasora, em torno de dez anos, permite que a doença, ainda que não diagnosticada em uma determinada rodada de rastreamento, seja detectada na seguinte. Contudo, essa característica do exame ressalta a necessidade de um programa organizado, o que implica um sistema de saúde bem estruturado, característico de regiões social e economicamente desenvolvidas. No artigo de Katz et al.⁴, a sensibilidade da citologia foi de 87%, o que é pouco usual, enquanto a especificidade do teste foi de 47%, o que é menos usual ainda.

Uma forma adequada de avaliar a efetividade da abordagem para rastreamento de um determinado câncer é por meio da sensibilidade de programa^{9,10}. Trata-se justamente, como exposto acima, de avaliar o resultado final de um programa, isto é, a redução efetiva do número de casos avançados da doença e da mortalidade decorrente da neoplasia. Secundariamente, análises de custo-efetividade dos programas também devem ser realizadas após a determinação da sensibilidade de programa. A sensibilidade de programa depende da sensibilidade do teste em si (no caso da CO, em torno de 50%)¹¹, da adesão da população ao programa de rastreamento, da história natural da doença, do intervalo entre as rodadas de rastreamento e da idade-alvo da população. No caso do CC, o tempo entre o momento que a lesão torna-se detectável pelo teste e o momento em que a lesão se manifesta clinicamente como uma lesão francamente invasora é estimado em dez anos; a probabilidade de detecção (sensibilidade da CO) aumenta conforme a fase pré-clínica progride^{7,12}. Segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC), um programa organizado, baseado na CO, com rodadas de rastreamento a cada três ou cinco anos para população-alvo com idade entre 35 e 64 anos pode reduzir a incidência de CC em 80% ou mais, mas, vale notar, apenas entre a população rastreada¹².

Alternativas ao rastreamento citológico

Como analisado acima, não é apenas pela sensibilidade relativamente baixa da CO que o rastreamento baseado nessa técnica pode ser comprometido. Se o problema se restringisse à sensibilidade, a mera repetição do exame resultaria em melhoras substanciais da detecção das lesões precursoras. Foi o que aconteceu, por exemplo, nos países nórdicos, onde uma combinação entre altos níveis socioeconômicos, sistemas de saúde organizados, populações relativamente pequenas e bem informadas propiciou a redução da mortalidade por CC no limite teórico (de 80%) que um programa de rastreamento baseado na CC pode oferecer. Mas a realidade é muito diferente para outras populações, sobretudo as menos privilegiadas economicamente.

Quatro vertentes vêm sendo estudadas como alternativas ou suplementos ao rastreamento citológico: a detecção molecular do DNA de tipos de papilomavírus humano (HPV) de alto risco oncogênico; rastreamentos baseados na inspeção visual do colo do útero; formas alternativas da própria colpocitologia (citologia de meio líquido ou citologia automatizada assistida por computador⁹ e novos biomarcadores associados a alterações citológicas decorrentes da infecção pelo HPV (imunoistoquímica para certas proteínas; proteômica, transcriptômica ou assinaturas metilômicas associadas às infecções pelo HPV)^{13,14}.

A comparação entre essas modalidades de rastreamento deve, idealmente, ser avaliada por estudos clínicos randomizados. Uma menor incidência de CC no braço randomizado para a nova modalidade de rastreamento significaria superioridade do método¹⁰. Contudo, nem sempre é possível obter dados com esse nível de qualidade a partir da literatura atualmente disponível, pois estudos dessa natureza requerem recursos econômicos significativos e enormes populações de rastreamento. Eventualmente, dado o longo período de tempo que tais estudos exigem, a tecnologia em avaliação

pode se tornar obsoleta. Assim, em vez de se investigar diretamente a incidência de CC, boa parte dos pesquisadores, entre os quais nos colocamos, opta por avaliar elementos interpostos, como a detecção da NIC 3, o que em muito reduz a necessidade de grandes coortes. Duas das modalidades citadas acima, a detecção do DNA HPV e os métodos visuais de rastreamento, já foram suficientemente testados em diversas circunstâncias clínicas e econômicas, inclusive em populações brasileiras e de outros países da América Latina. Vejamos a seguir o que se pode esperar delas.

A primeira avaliação dos testes para HPV como ferramenta clínica ocorreu ainda em 1989, com a avaliação da presença do HPV 16 em raspados cervicais de 21 mulheres por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR). Esse estudo pioneiro despertou o interesse pelo papel suplementar que a detecção do HPV poderia ter na avaliação de raspados cervicais, desencadeando o surgimento de estudos clínicos voltados ao estabelecimento do papel dos testes para HPV na realidade clínica. Os primeiros estudos, publicados na década de 1990, foram claros em demonstrar que a adição dos testes de HPV ao rastreamento contribuiria em muito para o aumento global da sensibilidade do programa, mas ao custo de destruir a excelente especificidade da citologia¹⁵. Isso ocorre porque cerca de 40% das mulheres residentes em áreas urbanas, com idade entre 25 e 35 anos, são portadoras do HPV, embora apenas cerca de 1% destas desenvolvam algum tipo de lesão de importância clínica³. Quanto mais jovem a mulher, maior a probabilidade de um teste positivo para HPV vir acompanhado de CO normal¹⁶.

Contudo, pareceu aos pesquisadores que os testes de HPV poderiam contribuir para o manejo de alterações específicas da CO, e o alvo inicial forma as citologias com resultado de células escamosas de significado indeterminado, “ASCUS”. Em 1988, quando a terminologia para laudos CO foi revisada em Bethesda, Estados Unidos, o termo “ASCUS” foi cunhado para designar as CO em que se encontravam células atípicas em número superior ao que se definiria como “normal”, porém inferior ao necessário para se dar o diagnóstico de alto ou baixo grau. Essa nova categoria, em lugar de ajudar a reputação da CO, colocou em evidência uma de suas maiores fraquezas, que era o potencial desconhecido dos resultados até então considerados “normais”. Embora a probabilidade de uma mulher com ASCUS ter NIC 3 ou câncer seja mínima, o número de citologias com resultado ASCUS é grande o suficiente para encobrir um número relevante de mulheres com doença clinicamente significativa. Assim, surgiu a necessidade de determinar, dentre as mulheres com ASCUS, aquelas com doença histológica, e esse papel poderia caber aos testes de HPV. O estudo ALTS (Ascus-LSIL Triage Study), entre outros que o precederam, forneceu evidências suficientes de que o uso dos testes de HPV pode aumentar em 50% a detecção de NIC 3 se as mulheres com diagnóstico de ASCUS e testes de HPV positivos forem encaminhadas para colposcopia, em comparação com a simples repetição da citologia e encaminhamento para colposcopia apenas se a segunda CO estiver alterada¹⁷. As recomendações permaneceram inalteradas mesmo depois das revisões da terminologia Bethesda em 2001 e após novas rodadas de estudos. A exceção deve ser feita para adolescentes, as quais não devem ser rastreadas para o vírus, dada a alta prevalência de HPV.

Após os achados do estudo ALTS, inúmeras linhas de pesquisa continuaram a investigar mais aplicações dos testes de HPV. Os primeiros estudos sobre a combinação dos testes de HPV com a CO no rastreamento primário do CC conseguiram demonstrar que, quando ambos os testes estão negativos, a probabilidade de a mulher vir a desenvolver NIC 3 nos dez anos seguintes ao rastreamento é menor do que 1%¹⁸. Estudos mais recentes detectaram que o teste com HPV de fato aumenta a sensibilidade do rastreamento a níveis próximos de 100% em algumas circunstâncias, mas eleva o número de colposcopias desnecessárias (por falso-positivos) a quantidades impraticáveis^{8,19-21}.

Como exposto na primeira parte deste editorial, os custos relacionados ao rastreamento baseado em CO são elevados e decorrentes, sobretudo, da estrutura logística para sua instalação. Igualmente, as horas de trabalho subtraídas às mulheres que devem comparecer às consultas para coletar o exame e receber o resultado também devem ser somadas aos custos. Estudos recentes demonstraram que o “prazo de validade” de uma rodada de rastreamento pode ser aumentado quando os testes de HPV são aplicados. Dados confiáveis atestam que o risco de uma mulher desenvolver NIC 2 ou lesão mais grave em 1, 5 e 9 anos após uma CO normal seria de 0,33, 0,83 e 2,20%, respectivamente, enquanto após um teste de HPV negativo esses números seriam 0,19, 0,42 e 1,88%, respectivamente²². Em outros termos, um teste de HPV negativo oferece o dobro de “segurança” em relação a uma CO normal, em cinco anos, e ainda mais aos nove anos. Um teste de HPV positivo também confere risco maior que uma CO anormal, com razão de risco de 6,52 para o teste de HPV comparado a apenas 1,64 da CO²³. Entretanto, tais achados devem ser vistos com cautela, pois são aplicáveis apenas às populações em que os estudos foram realizados (em geral, os estudos foram realizados com Southern Blot ou, mais comumente, captura de híbridos 2, que é um teste não tipo-específico, ou seja, não revela qual é o tipo de HPV infectante, mas apenas se apresenta alto risco oncogênico).

O futuro dos estudos sobre o rastreamento usando testes de HPV deverá se empenhar em identificar a melhor conduta para as mulheres com testes positivos para HPV na avaliação primária, de modo a melhorar a especificidade global do rastreamento e reduzir o número de colposcopias a níveis logística e economicamente viáveis. Estes esforços já tiveram início. O Swedescreen Trial, por exemplo, avaliou dez diferentes estratégias de rastreamento para HPV, e é

um estudo que vale a pena ser lido. Embora tenha havido uma melhora de 35% na sensibilidade para NIC 3, enviando para colposcopia todas as mulheres com dois testes de HPV positivos para HPV 16/18 em um intervalo de um ano, o número de consultas cresceu, pois o rastreamento com CO na Suécia se dá com intervalos trienais. Entre as dez estratégias avaliadas, a mais efetiva foi a de rastrear inicialmente todas as mulheres com testes para HPV e realizar a CO apenas nas que tiveram testes positivos. Nas pacientes que tiveram CO normal seriam feitos testes de HPV tipo-específicos após 12 meses. Essas recomendações, se aplicadas em rodadas trienais, reduziriam o número global de testes e consultas comparativamente ao rastreamento anual com CO, sem prejuízo da detecção de lesões precursoras.

Os métodos visuais de rastreamento de lesões precursoras do CC se baseiam no fato de que a maioria das lesões precursoras do CC pode ser identificada a olho nu após a aplicação de ácido acético diluído ou compostos iodados, como o lugol. A inspeção visual com ácido acético (IVA), que consiste na visualização direta da cérvix após aplicação de ácido acético a 3 a 5%, é o método de rastreamento mais estudado como alternativa de substituição ou suplementação da CO, depois da detecção do HPV.

Tecnicamente, a IVA é um exame muito simples. Consiste no exame direto, a olho nu da cérvix, auxiliado apenas por iluminação artificial, após um ou dois minutos da aplicação do ácido acético. As maiores vantagens do exame, como é fácil notar, são a simplicidade técnica e o baixo custo. Outra vantagem importante é o fato de que o resultado do teste é imediato, e a mulher a ser referida à propedêutica suplementar (colposcopia) recebe a indicação na mesma consulta. Não por acaso, o exame tem sido essencialmente estudado em regiões pobres, para as quais a CO é logística e economicamente inviável ou muito difícil, quem dirá então os testes para HPV.

A IVA é considerada positiva quando o examinador identifica áreas aceto-brancas bem definidas próximas à junção escamo-columnar, ao orifício externo ou espalhadas por toda a cérvix²². Os proponentes do teste como método alternativo costumam elencar, além das vantagens citadas acima, outras qualidades. Por exemplo, médicos, paramédicos, enfermeiros e outros profissionais podem ser treinados e, por conseguinte, considerados aptos para a realização do exame após cursos de apenas quatro a dez dias²⁴.

Mas a IVA é um exame subjetivo e, mesmo quando executado por profissionais bem treinados, pode resultar em um número elevado de falsos-positivos, comprometendo sua especificidade e poder preditivo positivo. Ainda é preciso desenvolver padrões para o controle de qualidade da IVA, e a obtenção de um bom desempenho, em condições de campo, pode ser muito difícil. As características de desempenho da IVA foram avaliadas em inúmeros estudos realizados em países em desenvolvimento. Nesses estudos, a sensibilidade da IVA em detectar NIC 2 ou lesão mais grave variou de 29 a 96%, enquanto a especificidade variou de 49 a 98%¹. Essas enormes diferenças nos parâmetros de desempenho denotam a natureza subjetiva do exame. Quando a CO é avaliada concomitantemente à IVA, a sensibilidade do teste visual costuma ser maior ou igual à da CO, e a especificidade, menor^{22,25}.

Outras modalidades de avaliação visual do colo incluem a inspeção visual com lugol (IVL), geralmente estudada concomitantemente à IVA, e a cervicografia. No Brasil, a maior casuística para ambas foi a do estudo LAMS. Para ambos os testes, os resultados foram decepcionantes, não importando qual o parâmetro de desempenho avaliado, desencorajando novos estudos em populações de desenvolvimento econômico e social intermediário, como a brasileira²⁵⁻²⁸.

Rastreamento para CC: abordagens adaptadas às condições epidemiológicas, econômicas e logísticas de uma região

Não existem recomendações nem testes de aplicação universal para o rastreamento da CC. As informações deste editorial, bem como o artigo de Katz et al.⁴, deixam claro que o desempenho dos testes atualmente disponíveis para rastrear o CC e suas lesões precursoras é muito sensível às características epidemiológicas da doença nas populações. Os aspectos econômicos também contam muito, e o custo de aplicação de um teste varia enormemente de um país para outro: por exemplo, enquanto, comparativamente à CO, os testes para HPV apresentam custo-efetividade muito melhor nos Estados Unidos, o contrário é válido para o Brasil. A CO é intensiva em mão de obra, seja médica ou de outros profissionais, e é cara lá e relativamente barata aqui. A tecnologia e os insumos para os testes de HPV são estrangeiros para os brasileiros, e autóctones para os americanos e europeus.

Os esforços de Katz et al.⁴ são louváveis, pois são uma tentativa consistente de avaliar o desempenho da CO em condições locais e, por conseguinte, oferecer subsídios para o melhor aproveitamento de recursos e tecnologias já existentes. Os recentes estudos brasileiros e estrangeiros nos dão subsídios para afirmar que o rastreamento organizado, por meio da CO, ainda é a opção mais razoável para o controle da CC²⁶. Naturalmente, não podemos ficar alheios às tecnologias alternativas; antes de avançarmos consistentemente em direção a outras metodologias, precisamos extrair da CO o máximo que ela ainda pode nos oferecer. Em algumas regiões, ainda estamos longe disso²⁶⁻²⁸.

Referências

1. Sankaranarayanan R. Overview of cervical cancer in the developing world. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S205-10.
2. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Møller H, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(3):677-86.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Cervical cancer statistics [Internet]. Atlanta: CDC; 2010 [cited 2010 Jul 29]. Available from: <<http://www.cdc.gov/cancer/cervical/statistics>>
4. Katz LM, Souza AS, Fittipaldi SO, Santos GM, Amorin MM. Concordância entre a citologia, a colposcopia e a histopatologia cervical. *RBGO.* 2010;32(8):368-73.
5. Safaiean M, Solomon D, Castle PE. Cervical cancer prevention-cervical screening: science in evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(4):739-60, ix.
6. Cronjé HS, Parham GP, Cooreman BF, de Beer A, Divall P, Bam RH. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia in a developing country. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):395-400.
7. Hakama M, Chamberlain J, Day NE, Miller AB, Prorok PC. Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. *Br J Cancer.* 1985;52(4):669-73.
8. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1579-88.
9. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):167-77.
10. Arbyn M, Dillner J, Schenck U, Nieminen P, Weiderpass E, Da Silva D, et al. Methods for screening and diagnosis. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening.* Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. p. 69-152.
11. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-9.
12. van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer.* 1991;64(3):559-65.
13. Zhu X, Lv J, Yu L, Zhu X, Wu J, Zou S, et al. Proteomic identification of differentially-expressed proteins in squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):248-56.
14. Wentzensen N, Sherman ME, Schiffman M, Wang SS. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: appraisal of the state-of-the-science. *Gynecol Oncol.* 2009;112(2):293-9.
15. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80(12):3812-5.
16. Cox JT. History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. *J Clin Virol.* 2009;45 Suppl 1:S3-12.
17. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):595-600.
18. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):346-55.
19. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):513-7.
20. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(1):46-52.
21. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P, et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet.* 1995;345(8964):1533-6.
22. Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, et al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer.* 2008;122(10):2294-300.
23. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer.* 1999;81(3):554-8.
24. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K, Szarewski A, Munk C, et al. Long-term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337:a1754.
25. Sankaranarayanan R, Wesley R, editors. *A practical manual on visual screening for cervical neoplasia* [IARC Technical Publication, 41]. Lyon: IARC Press; 2003.
26. Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, Sankaranarayanan R. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89 Suppl 2:S30-7.
27. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *J Med Screen.* 2005;12(3):142-9.
28. Arbyn M, Ronco G, Cuzick J, Wentzensen N, Castle PE. How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? *Int J Cancer.* 2009;125(11):2489-96.